

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 577 922**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **86 01843**

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 C 69/675, 67/46; A 23 L 1/226, 2/00;
A 61 K 7/00, 31/22.

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 11 février 1986.

③0 Priorité : JP, 22 février 1985, n° 32827/1985.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 35 du 29 août 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *Société dite : TAKASAGO PERFUMERY
CO., LTD. — JP.*

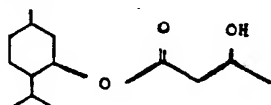
⑦2 Inventeur(s) :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Lavoix.

⑤4 3-hydroxybutyrate de L-menthyle, procédé pour sa préparation et agent de refroidissement le contenant.

⑤7 Selon l'invention, on fournit le 3-hydroxybutyrate de L-
menthyle de formule (I)

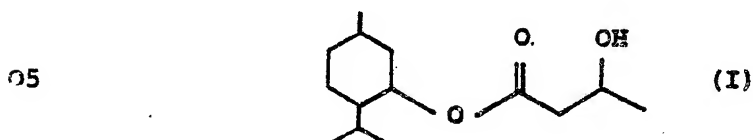


et un procédé pour sa préparation.

Ce composé est utilisable comme agent de refroidissement pour divers produits tels que des produits alimentaires, des boissons, des cosmétiques, des produits médicaux, etc. L'addition de ce composé confère un effet de refroidissement aux substances ainsi traitées.

FR 2 577 922 - A1

L'invention concerne le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle répondant à la formule (I)



sa production et un agent de refroidissement contenant le composé (I) comme ingrédient efficace. Cet agent de refroidissement a une activité de refroidissement et lorsqu'il est utilisé comme additif dans divers produits tels que des substances alimentaires, des boissons, des cosmétiques et des médicaments, il confère un effet de refroidissement (sensation de rafraîchissement). En conséquence, cet agent de refroidissement augmente la valeur de divers produits.

On connaît divers composés qui confèrent un effet de refroidissement lorsqu'ils sont appliqués sur, et sont en contact avec la peau ou la membrane muqueuse, en particulier celle de la bouche, du nez et de la gorge du corps humain. Comme exemple typique d'un tel composé, on citera le menthol qui est un constituant majeur de l'essence de menthe poivrée. On pense que l'activité de refroidissement du menthol n'est pas due à la chaleur latente d'évaporation du menthol lui-même, mais à son action irritante directe sur un récepteur sensible thermique aux extrémités des nerfs du corps humain, cette action irritante agissant à son tour sur le système nerveux central en procurant alors un effet de refroidissement.

Dans la pratique, le menthol a été très utilisé dans les produits alimentaires, les boissons, les cosmétiques, les médicaments, les dentifrices et pour le traitement du tabac, et similaires. Cependant, le menthol a une forte odeur de menthe poivrée et se dissipe rapidement dans l'air en raison de sa volatilité élevée.

L'effet de refroidissement dû au menthol ne persiste donc pas pendant longtemps, de sorte que les utilisations du menthol ont été très limitées.

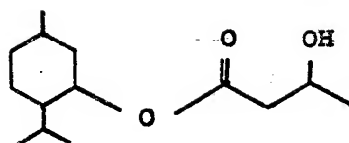
En dehors du menthol, on connaît divers composés qui possèdent une activité de refroidissement. Ces composés sont décrits dans les brevets et demandes de brevet suivants : p-menthane substitué en position 3 (demandes de brevets japonais publiées n° 16647/1972 et 16649/1972) ; p-menthane-3-carboxamides N-substituées (demande de brevet japonais publiée n° 16648/1972) ; p-menthanediols (demande de brevet japonais publiée n° 16650/1972) ; urées N-substituées (demande de brevet japonais publiée n° 142737/1975) ; 3-menthoxypropane-1,2-diols (demande de brevet japonais publiée n° 88334/1983) ; alcool tricycliques (demandes de brevets japonais publiées n° 219208/1984 et 219243/1984).

Le menthol et les autres composés mentionnés ci-dessus présentent les inconvénients suivants :

(1) faible activité de refroidissement , (2) courte durée de leur effet de refroidissement, (3) forte odeur, (4) goût amer désagréable, (5) faible sécurité, (6) infériorité quant à certaines propriétés chimiques telles que la stabilité et la solubilité, (7) coût de production élevé.

On a donc cherché à fournir un nouveau composé ayant une activité de refroidissement, non-associée aux inconvénients énumérés ci-dessus.

Pour remédier aux inconvénients observés dans les composés connus, énumérés ci-dessus, la demanderesse a dirigé ses recherches vers la synthèse de divers dérivés de L-menthol et examiné les propriétés de ces dérivés. Ces recherches ont abouti à la découverte qu'un nouveau composé le 3-hydroxybutyrate de L-menthy-le, de formule



05

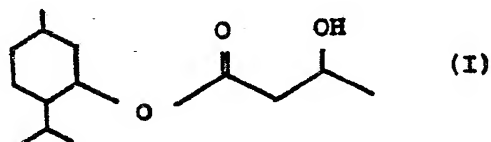
montre une excellente activité de refroidissement et confère un effet de refroidissement lorsqu'il est utilisé dans les produits alimentaires, les boissons, les médicaments, les dentifrices, le tabac et autres.

Aux dessins annexés ;

les Figures 1, 2 et 3 représentent respectivement, le spectre IR, le spectre MS et le spectre de RMN du 3-hydroxybutyrate de L-menthyle.

Conformément au premier de ses aspects, l'invention a donc pour objet le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle de formule (I).

20



25

Conformément au second de ses aspects, l'invention a pour objet un procédé de préparation d'un nouveau composé, le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle de formule (I) indiquée ci-dessus, qui consiste à faire réagir le L-menthol avec le dicétène en présence d'un catalyseur alcalin pour obtenir l'acétoacétate de L-menthyle, puis à réduire l'acétoacétate de L-menthyle.

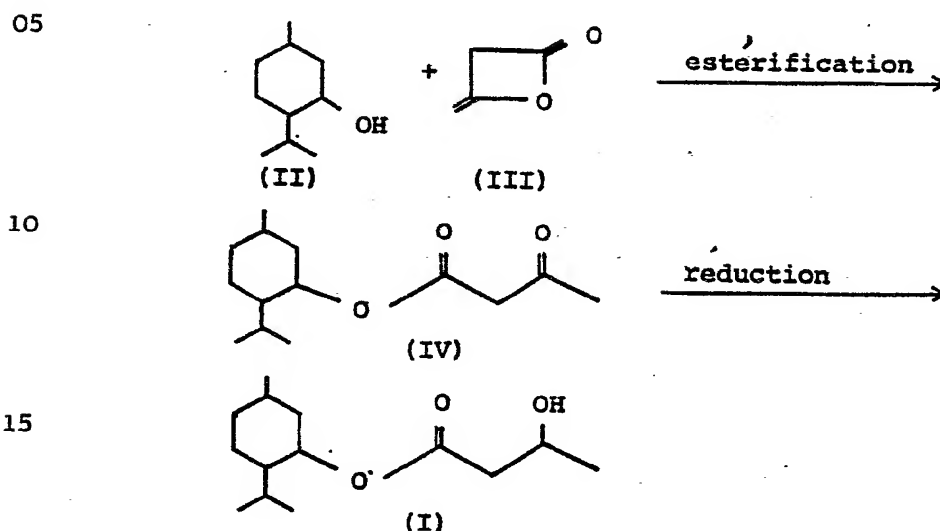
30

De plus, conformément au troisième de ses aspects, l'invention a pour objet un agent de refroidissement contenant le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle comme ingrédient efficace. Cet agent de refroidissement procure un effet de refroidissement, lorsqu'il est utilisé comme additif dans divers produits tels que des produits alimentaires et des boissons.

35

Le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle de l'inven-

tion peut être préparé par la réaction suivante en utilisant le L-menthol (II) et le dicétène (III) comme matériaux de départ.



Au premier stade de ce processus de réaction, on obtient l'acétoacétate de L-menthyle (IV) à partir du L-menthol (II) et du dicétène (III) par la réaction d'estérification. Cette réaction du premier stade est conduite en présence d'un catalyseur alcalin à une température comprise entre 50 et 130°C, de préférence entre 90 et 110°C. Comme exemples d'un tel catalyseur alcalin utilisé pour la réaction du premier stade, on citera le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, l'acétate de sodium, l'hydroxyde de sodium et autres, et le catalyseur préféré est le carbonate de potassium ou l'acétate de sodium.

A titre d'exemple, cette réaction du premier stade peut être effectuée comme suit : à 1 mole (156 g) de L-menthol, on ajoute de 0,05 à 0,1 g d'un catalyseur alcalin tel que le carbonate de potassium ou l'acétate de sodium et on agite le mélange résultant pendant quelque temps. Au mélange, on ajoute goutte à goutte de

1,05 à 1,10 mole de dicétène en maintenant la température du mélange entre 90 et 110°C, de sorte que l'acétoacétate de L-menthyle (IV) est obtenu en l'absence de tout solvant, avec un rendement élevé (95 % ou plus).

05 L'acétoacétate de L-menthyle peut également être préparé d'une manière classique telle que par réaction d'échange d'ester (interestérification) entre le L-menthol et l'acétoacétate d'éthyle. Cependant, lorsqu'on utilise le dicétène au premier stade comme
10 on le fait dans l'invention, l'acétoacétate de L-menthyle peut être obtenu avec un rendement plus élevé et cet acétoacétate de L-menthyle peut avantageusement être utilisé au prochain stade de la réaction (réduction) sans avoir à appliquer une opération de séparation
15 au mélange réactionnel.

Au second stade du processus de réaction, on réduit l'acétoacétate de L-menthyle par réduction chimique ou hydrogénation catalytique pour obtenir le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle.

20 Comme exemples appropriés d'agent de réduction pour cette réduction chimique, on citera un agent de réduction appartenant à un type modéré qui n'exerce aucun effet sur le groupe ester et réduit sélectivement le groupe carbonyle. Dans la pratique, comme exem-
25 ples de tels agents de réduction, on peut mentionner le borohydrure de sodium, le borohydrure de lithium, l'hydrure de t-butoxyaluminium et de lithium. Le réducteur préféré est le borohydrure de sodium. Dans cette réduction chimique, l'acétoacétate de L-menthyle est
30 réduit à une température comprise entre -20 et 20°C, de préférence entre -5 et 5°C. Lorsque la réaction est conduite à une température supérieure à 20°C, il y a un risque de scission indésirable de la liaison ester.

Cette réduction chimique peut, par exemple,
35 être effectuée comme suit : on mélange 1 litre d'alcool isopropylique avec de 10 à 13 g de borohydrure de sodium et on agite le mélange résultant pour obtenir un

produit homogène. Au mélange, on ajoute goutte à goutte une solution d'une mole (240 g) d'acétoacétate de L-menthyle dans 100 ml d'alcool isopropylique, en maintenant la température du mélange entre -5 et 5°C, de manière à obtenir le produit recherché, le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle, avec un rendement aussi élevé que 95 % ou plus.

Lorsque ce second stade du processus de réaction est effectué par hydrogénation catalytique, on place l'acétoacétate de L-menthyle dans un réacteur avec un catalyseur de réduction tel que le nickel Raney, un catalyseur cuivre-chromite, etc., et on hydrogène l'acétoacétate de L-menthyle en faisant passer un courant d'hydrogène à une pression de 980 à 9 800 kPa (10 à 100 kg/cm²), de préférence de 5 880 à 7 840 kPa, et à une température de 60 à 120°C, notamment de 90 à 100°C. Lorsque la réaction est effectuée à une température supérieure à 120°C, il y a risque d'une scission indésirable de la liaison ester.

L'hydrogénation catalytique peut, par exemple, être effectuée comme suit : on introduit 1 mole (240 g) d'acétoacétate de L-menthyle avec 2 à 3 g de nickel Raney dans un autoclave et on hydrogène l'acétoacétate de L-menthyle sous une pression de 6 860 kPa d'hydrogène et à une température de 95 à 100°C, de manière que l'acétoacétate de L-menthyle absorbe la quantité théorique d'hydrogène. On obtient ainsi le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle avec un rendement élevé (90 %).

Le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle est un liquide incolore et inodore, facilement soluble dans un solvant qui peut être normalement utilisé pour des produits alimentaires, des boissons et des cosmétiques, tel que l'alcool éthylique, le propylène glycol, le citrate de triéthyle, le benzoate de benzyle et le phtalate de dioctyle. Ce composé est également soluble dans l'alcool éthylique aqueux à 50 %, jusqu'à une concentration pouvant atteindre environ 23 %. En

conséquence, le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle est très satisfaisant pour des applications pratiques.

La stabilité de ce composé dans une solution à 2 % dans l'éthanol-eau (1:1, volume/volume) a été
05 vérifiée en suivant la dégradation avec le temps à différentes valeurs de pH à 43°C. Dans cet essai, on a observé que le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle s'hydrolyse lentement dans des conditions alcalines, à un
10 pH de 11,0, pour former du menthol, mais dans des conditions neutres à acides, telles qu'à des pH de 6,7 et 4,2, son hydrolyse est si faible que le rapport de décomposition du 3-hydroxybutyrate de L-menthyle n'est que de 1 % environ, même après 6 mois de stoc-
15 kage. Ceci confirme donc la stabilité satisfaisante du 3-hydroxybutyrate de L-menthyle pour des applications pratiques.

Le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle s'avère également être un composé utile, sans danger et sûr
20 pour l'homme, puisqu'il montre des réactions négatives dans tous les tests tels qu'un test de stimulation primaire, un test photo-toxique et un test de sensibilisation effectuée chez des cobayes (épilés) ; il est décomposé par les microorganismes dans un test de bio-
25 dégradation avec des microorganismes ; il montre une réaction négative dans le test mutagène effectué sur certains microorganismes tels que Salmonella typhimurium (TA100, TA98 et TA1538) et Escherichia coli (WP-2), et sa valeur DL_{50} déterminée par des rats mâles à qui
30 on administre du 3-hydroxybutyrate de L-menthyle par voie orale, est de 10 300 mg/kg.

Le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle de l'invention peut être utilisé comme agent de refroidissement sans aucun composé de support, mais il peut également
35 être utilisé dans une composition sous différentes formes, par exemple, sous la forme d'une solution telle qu'une solution dans l'alcool, le propylène glycol et

le benzoate de benzyle ; sous la forme d'une émulsion en mélange avec un émulsifiant approprié ; sous la forme d'une poudre préparée par absorption du 3-hydroxybutyrate de L-menthyle sur de l'amidon ou du talc ;

05 sous la forme d'un liquide pour vaporisation air-sol mélangé avec des hydrocarbures à faible point d'ébullition ou avec des hydrocarbures halogénés à faible point d'ébullition. Le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle formulé sous les différentes formes mentionnées ci-

10 dessus est utilisé comme additif pour différents types de produits, par exemple pour des produits alimentaires et des boissons tels que gomme à mâcher, bonbons, confiseries froides (crèmes glacées, etc.) et boissons rafraîchissantes ; pour des cosmétiques tels que crèmes,

15 lotions, poudre, toniques pour cheveux, shampooings et rouges à lèvres ; pour des produits médicaux tels que pommades, bandes, médicaments internes et gouttes contre la toux ; dentifrices, gargarismes ; tabac ; filtres à tabac, etc. L'agent de refroidissement selon l'invention peut être formulé pour différentes applications pratiques avec un ou plusieurs additifs pharmaceutiquement acceptables ou comestibles,

20 par exemple, en association avec des conservateurs, des antioxydants, des parfums, des agents colorants, des agents tensioactifs, etc. L'agent de refroidissement selon l'invention peut être utilisé dans une gamme de dosage étendue, mais de préférence à une dose de 0,001 à 10 % en poids, calculée en 3-hydroxybutyrate de L-menthyle.

30 Les exemples non-limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

Exemple de référence

Préparation de l'acétoacétate de L-menthyle

Dans un ballon de 2 litres, équipé d'un agitateur et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 1 kg

35 (6,41 moles) de L-menthol et 0,5 g d'acétate de sodium, après avoir purgé le ballon avec de l'azote gazeux. On

chauffe le mélange de L-menthol et d'acétate de sodium dans un courant d'azote en agitant. Lorsque la température du mélange atteint 90°C, on ajoute goutte à goutte en 2 heures 6,94 moles (582 g) de dicétène pour effectuer la réaction d'estérification. Cette réaction est exothermique et le mélange réactionnel doit être refroidi éventuellement pour que la température de réaction demeure entre 90 et 110°C. Lorsque l'addition de cétène est terminée, on agite encore le mélange réactionnel pendant 2 heures pour continuer la réaction, en maintenant la même température jusqu'à ce que la réaction soit achevée. On obtient ainsi un acétoacétate de L-menthyle brut (à environ 95 % de pureté) en un rendement de 1 582 g. On utilise le produit brut d'acétoacétate de L-menthyle, sans autre purification, comme matériau de départ pour le second stade (réduction) du processus de réaction.

Exemple 1

Préparation du 3-hydroxybutyrate de L-menthyle par réduction chimique

Dans un ballon de 3 litres, équipé d'un agitateur, on introduit 2 litres d'alcool isopropylique et 25,2 g (0,667 mole) de borohydrure de sodium, après avoir purgé le ballon avec de l'azote gazeux. On refroidit le mélange à -5°C en immergeant le ballon dans un bain de glace sèche-acétone. Au mélange, on ajoute goutte à goutte en 3 heures une solution de l'acétoacétate de L-menthyle brut (environ 95 % de pureté) (505 g, 2 moles) obtenu dans l'exemple de référence, dans 200 ml d'alcool isopropylique, en agitant dans un courant d'azote gazeux pour effectuer la réaction de réduction. On poursuit la réaction en maintenant la température du mélange réactionnel entre -5 et 0°C. Après la fin de l'addition de la solution de l'acétoacétate de L-menthyle brut dans l'alcool isopropylique, on agite encore le mélange réactionnel pendant 1 heure en maintenant la même température pour que la réaction soit to-

05 tale. Au mélange réactionnel résultant, on ajoute goutte à goutte en 1 heure environ 237 g d'acide chlorhydrique aqueux à 10 %, en agitant et en maintenant la température du mélange réactionnel entre 0 et 5°C. de manière à décomposer l'excès de borohydrure de sodium. On neutralise alors le mélange réactionnel avec du bicarbonate de sodium à 10 % et on distille sous pression réduite (à une température inférieure à 40°C) pour chasser l'alcool isopropylique. Après l'élimination de l'alcool isopropylique du mélange, on concentre ce dernier. On mélange le produit concentré résultant avec 1 litre de toluène et on transfère dans une ampoule à décanter. On lave le mélange dans l'ampoule à décanter avec 1 litre d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on laisse le mélange au repos jusqu'à ce qu'il se sépare en une couche aqueuse et une couche de solvant organique. On sépare la couche aqueuse et on lave de nouveau la couche de solvant organique restante avec 1 litre d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et le mélange se sépare de nouveau en deux phases comme ci-dessus.

On distille la couche de solvant organique ainsi séparée, sous pression réduite, pour récupérer le toluène. On obtient ainsi un concentré de 3-hydroxybutyrate de L-menthyle brut (495 g). On distille le concentré au moyen d'une spirale de Widmer (30 cm) pour recueillir les fractions ayant un point d'ébullition compris entre 100 et 105°C / 53 Pa (0,4 mm de Hg). On obtient ainsi 465 g (1,92 mole) de 3-hydroxybutyrate de L-menthyle ayant les propriétés suivantes. Le rendement est de 96,1 %.

$$d_{20}^{20} : 0,9793, n_D^{20} : 1,4603, [\alpha]_D^{23} : -64,9$$

UV : λ_{\max} 218 nm

35 IR : (film liquide NaCl, cm^{-1}) 3440 (ν O-H),
1700 (ν C=O)

(comme indiqué sur la figure 1).

MS (m/e) : 243 (M+1), 227, 155, 138, 123, 105,
95(p), 81, 71, 57, 43, 29

(comme indiqué sur la Figure 2)

RMN (CDCl₃, ppm):

- 05 0,72-1,02 (11H ; menthane 7-CH₃, 9-CH₃, 10-CH₃
 et 5-H (ax), 6-H (ax'))
 1,22 (3H ; d -CHOH-CH₃)
 1,02-2,28 (7H ; menthane 2-H₂, 1-H, 4-H, 8-H,
 5-H (aq), 6-H (aq))
10 2,21 (2H ; d -OCO-CH₂-CHOH-)
 3,05 (1H ; t, t menthane 3-H)
 4,74 (1H ; t, q -CH₂-CHOH-CH₃)
 (comme indiqué sur la Figure 3).

15 Exemple 2

Préparation du 3-hydroxybutyrate de L-menthyle par hydrogénation catalytique

- On introduit 505 g (2 moles) d'acétoacétate de L-menthyle brut, à 95 % environ de pureté, obtenu
20 dans l'exemple de référence ci-dessus, avec 4,8 g de nickel Raney W-7 (un produit de Kawaken Fine Chemical Co., Ltd.) dans un autoclave d'un litre. On effectue l'hydrogénation sous une pression d'hydrogène de 6 860 kPa (70 kg/cm²) et à une température comprise entre 95
25 et 100°C, de manière que l'acétoacétate de L-menthyle absorbe la quantité théorique d'hydrogène. On filtre le mélange réactionnel sur un filtre en verre pour séparer le catalyseur utilisé, et on distille le filtrat au moyen d'une spirale de Widmer de manière à
30 recueillir les fractions ayant un point d'ébullition de 100 à 105°C/53 Pa (0,4 mm de Hg). On obtient ainsi 436 g (1,80 mole) de 3-hydroxybutyrate de L-menthyle. Le rendement est de 90,1 %.

Exemple 3Gomme à mâcher

		<u>Parties en poids</u>
	Base de gomme	230
05	Sucre en poudre	480
	Glucose	160
	Sirop d'amidon	117
	Plastifiant	1
	Arôme de cola (fabriqué par	
10	Takasago Perfumery Co., Ltd.)	10
	3-hydroxybutyrate de L-menthyle	2
	(Total)	1 000

On mélange les ingrédients ci-dessus dans un pétrin pour préparer une gomme à mâcher. On compare cette gomme à mâcher avec une gomme à mâcher préparée de la même manière, mais sans addition du composé de l'invention, le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle. Le résultat indique que l'addition du composé de l'invention réduit la force de l'arôme de cola, donnant une sensation moelleuse, et à l'absorption, un effet de refroidissement persiste dans la bouche pendant longtemps.

25 Exemple 4Bonbon dur

		<u>Parties en poids</u>
	Sucre cristallisé	600
	Sirop d'amidon (teneur en	
30	eau 20 %)	500
	Eau	250
	(Total)	1 350

On mélange les ingrédients ci-dessus et on chauffe à 150°C à la pression atmosphérique, d'une manière classique pour préparer une pâte. Avant la solidification de la pâte au refroidissement, on

ajoute à celle-ci 0,1 % d'un arôme de cidre (fabriqué par Takasago Perfumery Co., Ltd.) et 0,5 % d'une solution à 1 % de 3-hydroxybutyrate de L-menthyle dans l'alcool éthylique, puis on mélange soigneusement dans un pétrin pour préparer un bonbon dur. On compare le bonbon dur ainsi préparé avec un bonbon dur préparé de la même manière, mais sans addition du composé de l'invention, et on constate que l'addition dudit composé réduit la dureté de l'arôme de cidre, donnant un parfum doux et agréable. De plus, on constate un effet de refroidissement généralement absent lorsqu'on boit des boissons pétillantes telles que du cidre (effet de refroidissement associé à une sensation de péttillement).

15

Exemple 5Sorbet 5

		<u>Parties en poids</u>
	Sucre de première qualité	200
20	Sirop de sucre en poudre	40
	Stabilisant	3
	Caramel	quantité appropriée
	Arôme de cola (fabriqué par Takasago Perfumery Co., Ltd.)	1
25	3-hydroxybutyrate de L-menthyle (en solution à 1 % dans l'éthanol)	5
	Eau pour compléter à	1 000
30		

On mélange les ingrédients ci-dessus et on place le mélange dans un congélateur pour préparer un sorbet. On compare ce sorbet avec un sorbet préparé de la même manière, mais sans addition du composé de l'invention, le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle. On observe que le parfum dans le sorbet contenant le composé de l'invention donne une sensation douce et

35

agréable qu'on ne retrouve pas dans le sorbet préparé sans le composé de l'invention ; et pendant une courte période de temps après la consommation, on constate un effet de refroidissement qui persiste remarquablement dans la bouche.

Exemple 6

Boisson gazeuse (soda gazeux)

		<u>Poids (g)</u>
10	Sucre cristallisé	700
	Acide citrique	4
	Arôme de cidre (fabriqué par Kakasago Perfumery Co., Ltd.)	5
15	3-hydroxybutyrique de L-menthyle (en solution à 1 % dans l'éthanol)	10
	Eau pour compléter à	1 000 ml

On mélange les ingrédients ci-dessus pour préparer un sirop. On verse dans une bouteille 35 ml du sirop ainsi préparé et 165 ml d'eau carbonatée (soda) et on stérilise en chauffant à 70°C pendant 10 minutes pour obtenir une boisson gazeuse. L'absorption de cette boisson de soda contenant le composé, refroidie à 5°C, donne une sensation plus douce et plus fraîche que celle de la boisson ne contenant pas le composé de l'invention. C'est-à-dire qu'on trouve que la boisson de soda contenant le composé de l'invention procure une sensation douce et agréable avec un effet de refroidissement supérieur à celui de la boisson de soda préparée sans le composé de l'invention.

Exemple 7

Crème pour la peau

	<u>Parties en poids</u>
Monoglycéride de l'acide stéarique	35

	Acide stéarique	47
	Alcool cétylique	17
	Paraffine légère fluide	140
	Myristate d'isopropyle	30
05	Glycérine	80
	Alcool stéarylique	32
	Butyl paraben	0,5
	Méthyl paraben	0,5
	Triéthanolamine	1
10	Parfum	3
	Eau	604
	3-hydroxybutyrate de L-menthyle	10
	(Total)	1 000

15 On mélange intimement les ingrédients ci-dessus, à l'exception de la glycérine, de l'eau et du parfum, en agitant et en chauffant vers 70°C. Au mélange, à la même température, on ajoute la glycérine et l'eau, et on poursuit l'agitation. On refroidit

20 le mélange résultant en agitant doucement. Lorsque la température du mélange est redescendue vers 50°C, on ajoute le parfum, puis on refroidit en agitant jusqu'à la température ambiante. On obtient ainsi une crème pour la peau selon l'invention.

25 Cette crème, une fois appliquée sur la peau, ne donne aucune odeur irritante et même 30 minutes après l'application sur la peau, l'effet de refroidissement est encore présent. Ceci prouve que la crème pour la peau ainsi préparée exerce un excellent effet

30 de refroidissement.

Exemple 8

Lotion pour la peau

		<u>Parties en poids</u>
35	Ethanol	200
	Propylène glycol	50
	Glycérine	42

	Méthylparaben	1
	Parfum	2
	Eau	700
	3-hydroxybutyrate de L-menthyle	5
05	(Total)	1 000

On mélange les ingrédients ci-dessus d'une manière classique pour préparer une lotion pour la peau. Cette lotion, lorsqu'elle est appliquée sur la peau, ne provoque aucune action irritante. L'effet de refroidissement est nettement présent sur la peau et y demeure, même après la disparition de l'effet de refroidissement dû à l'évaporation de l'alcool.

15 Exemple 9

Poudre antitranspiration

		<u>Parties en poids</u>
	Diméthylpolysiloxane	105
	Squalane	155
20	Talc	325
	Séricite	65
	Hydroxychlorure d'aluminium	270
	Chlorure de benzalkonium	10
25	Arôme de citron (fabriqué par Takasago Perfume Co., Ltd.)	10
	3-hydroxybutyrate de L-menthyle	60
	(Total)	1 000

On mélange les ingrédients ci-dessus et on agite soigneusement à température ambiante de manière à former une dispersion homogène. On verse cette dispersion dans une cuve sous pression en faisant en sorte que cette cuve sous pression soit remplie au dixième de sa capacité avec cette dispersion et on injecte sous pression du gaz de Fréon comme atomiseur. On obtient ainsi un agent antitranspiration sous forme d'une poudre antitranspiration à pulvériser. Cette

poudre a une odeur agréable et procure un puissant effet de refroidissement immédiatement après l'application, en raison de la volatilisation de l'agent antitranspiration pulvérisé. L'effet de refroidissement persiste pendant une longue période de temps après l'évaporation à partir de la peau de l'agent antitranspiration pulvérisé.

Exemple 10

10 Tonique pour cheveux

	<u>Parties en poids</u>
Ethanol	520
Huile "Ho Leaf"	4
Laurate de polyoxyéthylène sorbitan	12
15 Propylène glycol	12
Triclosane	1
Parfum	1
Eau	445
3-hydroxybutyrate de L-menthyle	5
20 (Total)	1 000

On mélange les ingrédients ci-dessus jusqu'à homogénéisation pour obtenir un tonique pour cheveux. Lorsqu'il est appliqué sur le cuir chevelu, ce tonique pour cheveux donne un effet de refroidissement. Cet effet de refroidissement persiste pendant un certain temps après que l'éthanol se soit totalement évaporé.

Exemple 11

30 Schampooing

	<u>Parties en poids</u>
Lauryl sulfate de sodium	100
Eau	850
3-hydroxybutyrate de L-menthyle	50
35 (Total)	1 000

On mélange les ingrédients ci-dessus et on

disperse de manière homogène pour former un schampooing. Lorsqu'on lave les cheveux avec ce schampooing, on constate une sensation rafraîchissante agréable qui persiste longtemps.

05

Exemple 12Rouge à lèvres

		<u>Parties en poids</u>
	Huile de ricin	450
10	Alcool hexadécylique	250
	Lanoline	40
	Cire d'abeille	50
	Ozocérîte	40
	Cire de candelilla	70
15	Cire de carnauba	20
	Oxyde de titane	20
	Rouge n° 202	5
	Rouge n° 204	25
	Rouge n° 227 Al sous forme de laque	15
20	3-hydroxybutyrate de L-menthyle	15
	(Total)	1 000

On mélange les ingrédients ci-dessus en chauffant et on verse dans une cuve, puis on refroidit la formulation. On obtient ainsi un rouge à lèvres. Lorsqu'il est appliqué sur les lèvres, ce cosmétique donne un agréable effet de refroidissement.

25

Exemple 13Pâte dentifrice

		<u>Parties en poids</u>
	Orthophosphate dicalcique	500
	Carboxyméthyl cellulose	10
	Lauryl sulfate de sodium	20
35	Glycérine	250
	Saccharine	2
	Arôme pour pâte dentifrice (fabri-	

qué par Takasago Perfumery Co., Ltd.)	8
3-hydroxybutyrate de L-menthyle	<u>2</u>
(Total)	1 000

05

On mélange les ingrédients ci-dessus dans un malaxeur de manière à former une pâte dentifrice. Cette pâte, lorsqu'elle est appliquée sur les dents, procure un effet de refroidissement sans goût amer, qui persiste longtemps dans la bouche.

10

Exemple 14Pommade contre les démangeaisons

		<u>Parties en poids</u>
15	dL-camphre	80
	Salicylate de méthyle	20
	Vaseline jaune	850
	3-hydroxybutyrate de L-menthyle	<u>50</u>
	(Total)	1 000

20

On mélange soigneusement les ingrédients ci-dessus pour préparer une pommade pour le traitement des démangeaisons. Lorsqu'elle est appliquée sur la peau, cette pommade procure un agréable effet de refroidissement qui persiste longtemps.

25

Exemple 15Médicament à usage interne, pour la digestion

		<u>Parties en poids</u>
30	Mélange d'enzymes pour la digestion	25
	Poudre de canelle	7
	Poudre de clou de girofle	2
	Poudre de gentiane	1
35	Bicarbonate de sodium	655
	Carbonate de magnésium	100
	Silicate d'aluminium synthétique	200

3-hydroxybutyrate de L-menthyle	10
Ethanol aqueux à 1 % pour compléter	
à	1 000

- 05 On mélange soigneusement les ingrédients énumérés ci-dessus, de manière à préparer un médicament à usage interne pour la digestion. Lorsqu'il est administré, ce médicament donne un goût et un parfum agréables, avec un effet de refroidissement s'étendant de
- 10 la bouche à la gorge.

Exemple 16

Cigarette

		<u>Parties en poids</u>
15	Tabac	980
	3-hydroxybutyrate de L-menthyle	20
	Ethanol aqueux à 1 % pour compléter à	1 000

- 20 On utilise du tabac provenant de cigarettes vendues sur le marché (nommé Cherry) et on pulvérise sur le tabac une solution à 1 % de 3-hydroxybutyrate de L-menthyle dans l'éthanol, puis on sèche à l'air pour chasser l'éthanol. On roule de nouveau du tabac,
- 25 ainsi traité, en cigarettes. Le tabac, lorsqu'il est fumé, donne une agréable sensation de fraîcheur dans la bouche, persistant pendant une longue période de temps.

30 Exemple 17

Filtre pour cigarettes

- On sépare un filtre du tabac de cigarettes vendues sur le marché (nommé Cherry). On immerge le filtre dans une solution à 1 % de 3-hydroxybutyrate
- 35 de L-menthyle dans l'éthanol, de manière que la teneur en 3-hydroxybutyrate de L-menthyle dans le matériau de filtre soit de 0,05 %. On sèche le filtre avec un sé-

choir (à air chaud) pour chasser l'éthanol et on le relie à la partie tabac dont il avait été détaché auparavant. La cigarette ainsi préparée, lorsqu'elle est fumée, donne un goût doux et une sensation de fraîcheur dans toute la bouche.

Tel que décrit en détail ci-dessus, selon l'invention, on fournit un nouveau composé, le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle, qui peut être synthétisé à partir de matières premières meilleur marché, le L-menthol et le dicétène, en seulement deux stades de synthèse, sans aucun problème opérationnel et avec un rendement élevé. En conséquence, le procédé de préparation du composé est très utile du point de vue industriel.

L'agent de refroidissement contenant, comme ingrédient actif, le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle selon l'invention, donne un excellent effet de refroidissement qui peut persister longtemps.

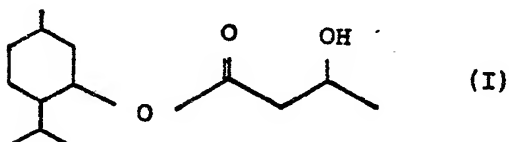
En outre, le 3-hydroxybutyrate de L-menthyle est un composé incolore, inodore et qui n'a aucun goût désagréable. Ce composé possède également une stabilité, une sûreté et une solubilité excellentes et peut être utilisé dans différents domaines pratiques.

REVENDICATIONS

1. 3-hydroxybutyrate de L-menthyle de formule

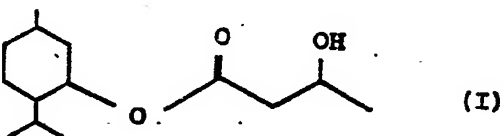
(I) :

05



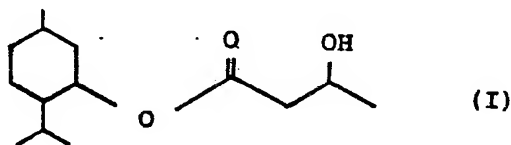
2. Procédé de préparation du 3-hydroxybutyrate
10 de L-menthyle de formule (I) :

15



caractérisé en ce qu'on fait réagir le L-menthol avec
le dicétène en présence d'un catalyseur alcalin de ma-
nière à former l'acétoacétate de L-menthyle et on ré-
duit cet acétoacétate de L-menthyle pour obtenir le 3-
20 hydroxybutyrate de L-menthyle.

3. Agent de refroidissement contenant, comme
ingrédient efficace, le 3-hydroxybutyrate de L-menthy-
le de formule (I) :.



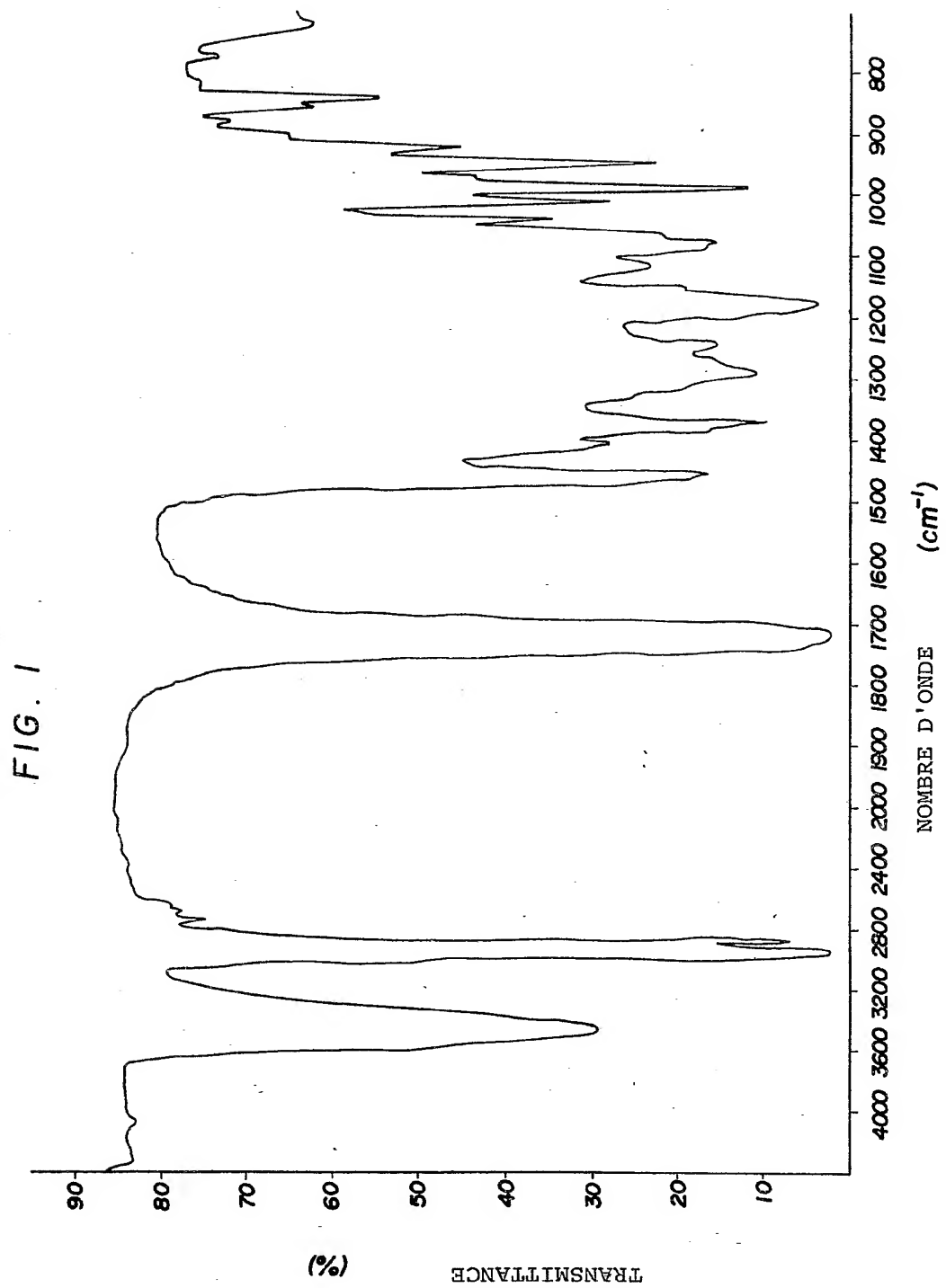


FIG. 2

